

**LIPASE IM DUODENALSAFT UND BLUTSERUM
BEIM ISOLIERT-PERFUNDIERTEN PANCREAS**

von

Johannes Christian Fuest

aus

Castrop-Rauxel

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

LIPASE IM DUODENALSAFT UND BLUTSERUM BEIM ISOLIERT-PERFUNDIERTEN PANCREAS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Johannes Christian Fuest

aus

Castrop-Rauxel

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. H. Bünte

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.1.73

Dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik
Erlangen, Herrn Prof. Dr. med. G. Hegemann, danke
ich für die Erlaubnis, in seiner Klinik die Unter-
suchungen durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. B. Huse-
mann, der mir das Thema für diese Arbeit überließ
und mich durch wertvolle Ratschläge bei ihrer
Durchführung unterstützte.

G L I E D E R U N G

=====

Seite

EINLEITUNG

1

HAUPTTEIL :

A. MATERIAL UND METHODIK :

- | | |
|-----------------------|---|
| 1. Material | 2 |
| 2. Methodik | |
| a) Perfusionsgerät | 3 |
| b) Perfusat | 4 |
| c) Lipasebestimmung | 5 |
| d) Versuchseinteilung | 6 |

B. VERSUCHSERGEBNISSE :

I. Einzelversuche

- | | |
|--|----|
| 1) Lipasekonzentration im Blutserum
bei isoliert-perfundiertem Pancreas | 7 |
| 2) Lipase und Sekretin | 10 |
| 3) Lipase und Pancreozymin | 12 |
| 4) Lipase und Trasylol | 14 |

II. Mittelwertkurven

- | | |
|----------------------------|----|
| 1) Lipase im Blutserum | 16 |
| 2) Lipase und Sekretin | 17 |
| 3) Lipase und Pancreozymin | 19 |

C. DISKUSSION :

- | | |
|--|----|
| 1) Perfusion des isolierten Pancreas und
Verhalten der Lipasekonzentration
während der Perfusion | 21 |
| 2) Das stimulierte Pancreas | 24 |
| 3) Verhalten der Lipaseaktivität nach
Trasylolinjektion | 28 |

ZUSAMMENFASSUNG : 30

LITERATURVERZEICHNIS : 31

E I N L E I T U N G

=====

In der letzten Zeit wurde gezeigt, daß die Serumlipase einen feinen Indikator für den Funktionszustand des Pancreas darstellt (16; 31).

Diese Angaben wurden mit den Ergebnissen verglichen, die wir bei der Ex - Vivo Pancreas - Perfusion von Hunden erhielten. Auf die großen Schwierigkeiten, die bei der Ex - Vivo Perfusion auftreten, wurde schon von anderen Autoren hingewiesen (6).

Im besonderen interessierte uns das Verhalten der Lipasekonzentration im Duodenalsaft nach Stimulierung des Pancreas mit Sekretin oder Pancreozymin. Außerdem wurde das Verhalten der Serumlipase beobachtet.

A. MATERIAL UND METHODIK

1. Material

In Narkose resezierten wir von jungen Bastardhunden Pancreas und Duodenum en bloc mit der Arteria coeliaca und der Pfortader. Das Duodenum wurde durch jeweils eine Ligatur am Übergang vom Magen zum Duodenum und an der Grenze von Duodenum und Jejunum verschlossen. Durch eine im distalen Duodenum gelegene Kanüle konnte das Duodenalsekret abgesaugt werden. Die Arteria pancreatico - duodenalis mußte ligiert werden, da ihre Kanülierung mit einer Präparation der Aorta und einer wesentlichen Verlängerung der Operationszeit verbunden gewesen wäre. Das Ligamentum hepato - duodenale durchtrennten wir, nachdem die in ihm verlaufenden Lebergefäße und der Ductus choledochus abgeklemmt worden waren. Die Präparation erfolgte sorgfältig, um eine Traumatisierung des Organs zu vermeiden.

Sofort nach der Ligatur der Arteria pancreatico - duodenalis wurde eine Metallkanüle eingeführt und das Pancreas leer gespült. Durch dieses Vorgehen wollten wir eine intravasale Thrombenbildung vermeiden (41). Zur Spülung des Pancreas diente eine hochmolekulare Dextranlösung¹.

¹ Macrodex - Firma Knoll, Ludwigshafen
mittleres Molekulargewicht 60 000

2. Methodik

a) Perfusionsgerät

Als Perfusionsgerät diente uns das von HUSEMANN (24) zur Perfusion von Kadavernieren verwendete Gerät. Dieses Gerät besteht im wesentlichen aus 3 Teilen:

1. Bubble - Oxygenator
2. Rollerpumpe zur Erzeugung des notwendigen Druckes, bzw. Flows
3. Behälter zur Aufbewahrung des Organs.

Mit Hilfe eines Heat - Exchangers, der mit Peltier-elementen arbeitete, wurde die Temperatur zwischen $36,5^{\circ}\text{C}$ und $37,5^{\circ}\text{C}$ gehalten. Dabei nutzten wir den Peltier - Effekt aus, der auf einer Umkehrung des Thermoeffektes beruht:

Beim Durchfluß von Gleichstrom kühlt sich eine Seite eines Thermoelementes ab, während die entstehende Wärmeenergie an der anderen Seite an die Umgebung abgegeben wird. Durch Umkehr der Stromrichtung lassen sich warme und kalte Seite vertauschen. Entsprechend den Erfordernissen der Temperaturkonstanterhaltung kann also Wärme zugeführt oder entzogen werden.

Der arterielle Mitteldruck betrug 100 mm Hg. Flow-¹ und Druckmeßgeräte ² erlaubten eine ständige Kontrolle.

¹ Nycotron - Deutsche Vertretung: Firma Siemens

² Firma Hellige

b) Perfusat

Als Perfusat bewährte sich eine Lösung folgender
Zusammenstellung:

66 % Haemacel (3,5 % modifizierte flüssige
Gelantine mit einem mittleren
Molekulargewicht von 35 000) ¹

33 % heparinisiertes autologes Frischblut

1 % Pufferlösung in Form einer Kombination
von KHCO_3 , Tris, Kaliumlactat.

Das Frischblut wurde unmittelbar vor Versuchsbeginn
aus der Vena femoralis entnommen und dem extracor-
poralen Kreislauf zugeführt.

Zur Überwindung der anfänglichen vasokonstriktori-
schen Phase und zur Herabsetzung des intrapancreati-
schen Gefäßwiderstandes dienten:

Xantinol - Nikotinat (Complamin) ²

Reserpin (Serpasil) ³

Dihydroergotamin (Hydergin) ⁴

¹ Behringwerke AG, Marburg/Lahn

² Firma Johann A. Wülfig, Düsseldorf

³ Ciba AG, Wehr/Baden

⁴ Sandoz AG, Nürnberg

c) Lipasebestimmung

Bei unseren Versuchen verwendeten wir zum Nachweis der Lipase eine photometrische Methode¹, bei der die freien Fettsäuren als Kupfersalze bestimmt wurden:

Durch die Aktivität der in der Probe vorhandenen Lipase werden die Fettsäuren von einem definierten Substrat abgespalten. Die Lipaseaktivität ergibt sich aus der Zunahme der freien Fettsäuren im Versuchsan-
satz. Als Substrat dient Polyoxyäthylensorbitantrio-
leat, ein Ester der Ölsäure. Zur Aktivierung der
Lipase ist in der Substratpufferlösung ein Zusatz von
Natriumcholat enthalten (28).

Die Extinktion der einzelnen Lösungen wird bei einer
Wellenlänge von 420 - 460 nm abgelesen. Aus den erhal-
tenen Werten kann man die Lipaseaktivität nach folgen-
der Formel berechnen:

$$\frac{\text{Extinktion Analyse} - \text{Extinktion Serumleerwert}}{\text{Extinktion Standart}} \times 10 = \text{Einheiten Li-} \\ \text{pase pro Liter} \\ \text{Serum (14)}$$

Um einen leichteren und schnelleren Vergleich der
einzelnen Versuche zu ermöglichen, berechneten wir
die Lipaseeinheiten der einzelnen Proben in Prozent-
zahlen. Der Ausgangswert der einzelnen Versuche wurde
dabei gleich 100 % gesetzt, damit sowohl Schwankungen
nach oben als auch nach unten erfaßt werden konnten.

¹ Firma Dr. Heinz Haury, München

d) Versuchseinteilung

Das Pancreas - Duodenum - Präparat von 30 Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Körpergewicht von 20,4 kg wurde perfundiert.

Die warme Ischämiezeit dauerte im Mittel 3,5 Minuten, die kalte Ischämiezeit durchschnittlich 17,0 Minuten.

Die Perfusionsdauer betrug im Mittel 3 Stunden, 35 Minuten (Maximum: 7 Stunden, 5 Minuten; Minimum: 2 Stunden, 5 Minuten).

B. VERSUCHSERGEBNISSE

I. Einzelversuche

1) Lipasekonzentration im Blutserum bei isoliert-perfundiertem Pancreas

Zu Beginn der Versuchsserie untersuchten wir das Verhalten der Lipase im Blutserum bei isoliert-perfundiertem Pancreas ohne Stimulierung, um deren normale Aktivität bestimmen zu können. Die Blutproben wurden dabei in folgender Reihenfolge aus der Vena portae entnommen: die erste Probe direkt nach Anschluß des Pancreas an das Perfusionsgerät, die folgenden im Abstand von jeweils 20 Minuten.

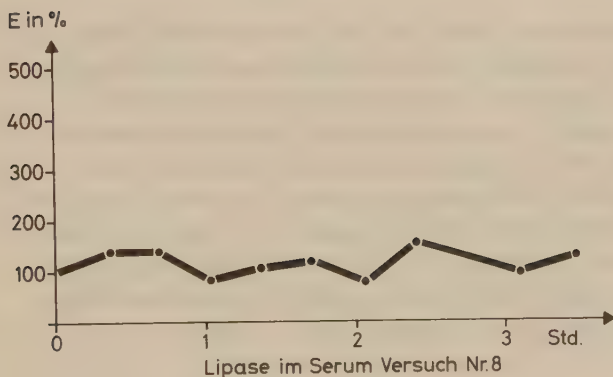


Abb. 1. Lipasekonzentration im Blutserum während der Pancreasperfusion beim Versuch Nr. 8

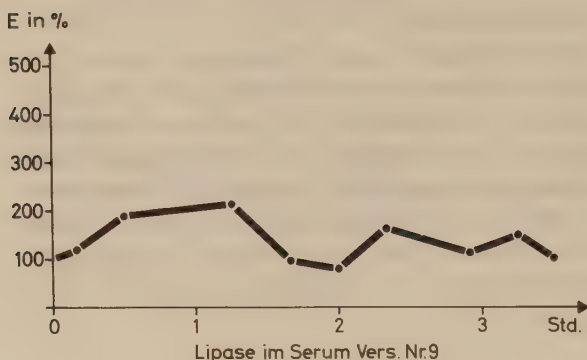


Abb. 2. Lipaseaktivität im Blutserum bei nicht stimuliertem Pancreas während des Versuchs Nr. 9

Um physiologische Daten des isoliert-perfundierten Pancreas zu erhalten, benötigt man ein unbeschädigtes Organ. Die Meßwerte dürfen nicht durch Stoffe verfälscht werden, welche durch eine Traumatisierung des Organs bei der Pancreatektomie oder einer späteren autolytischen Schädigung freigesetzt werden. Als Indikator für den unversehrten Zustand des Pancreas diente bei unseren Versuchen die Lipaseaktivität. Beim unversehrten Organ schwankten die Werte nur geringgradig um den Ausgangswert - Versuch Nr. 8 (Abb. 1) : + 56 %, - 25 %; Versuch Nr. 9 (Abb. 2) : + 111 %, - 36 %.

Die Abweichungen vom Ausgangswert nahmen auch nicht

kontinuierlich mit der Perfusionsdauer zu, sondern die größte Lipaseaktivität wurde während des Versuchs gemessen.

Im Gegensatz dazu zeigten sich beim traumatisierten, bzw. autolytischen Organ erhebliche Differenzen - Versuch Nr. 11 : + 550 %; Versuch Nr. 25 : + 800 % -. Diesen Meßwerten entsprachen eine hämorrhagische Imbibition und oedematöse Schwellung der perfundierten Organe. Während der Perfusion fiel ein frühzeitiger Blutdruckanstieg auf.

2) Lipase und Sekretin

Zur Stimulierung des Pancreas wurden dem arteriellen Zufluß 50 Einheiten Sekretin¹ zugesetzt. Die Entnahme der Proben aus dem Duodenum, bzw. der Vena portae erfolgte in einem Abstand von 10 bis 20 Minuten.

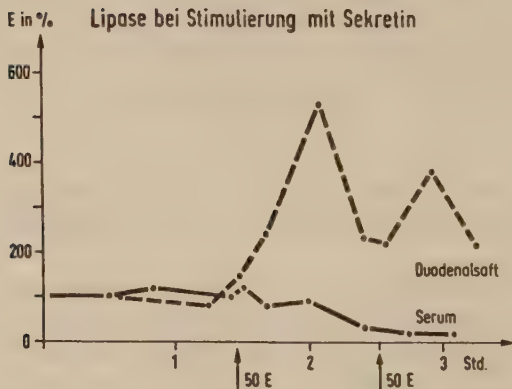


Abb. 3 : Lipaseaktivität im Duodenalsaft und Blutserum nach Pancreasstimulation durch 50 Einheiten Sekretin beim Versuch Nr. 26

a) Duodenalsaft

Nach Zusatz von 50 Einheiten Sekretin zum arteriellen Zufluß zeigte sich eine deutliche Zunahme der Lipase-

¹ Boots Pure Drug Company Limited, Nottingham, England

konzentration im Duodenalsaft. Im Versuch Nr. 26 (Abb. 3) wurde die maximale Steigerung nach 40 Minuten erreicht. Zu diesem Zeitpunkt lag die Lipaseaktivität um 431 % über der Ausgangskonzentration.

Auch nach einer zweiten Stimulierung mit 50 Einheiten Sekretin stieg die Lipaseaktivität. Beim Versuch Nr. 26 (Abb. 3) fanden wir eine Steigerung von 161 %, verglichen mit der Lipaseaktivität vor der Stimulierung, und von 281 % gegenüber der Ausgangskonzentration. Die maximale Steigerung wurde diesmal bereits nach 25 Minuten erreicht.

b) Blutserum

Während die Lipasekonzentration im Duodenalsaft nach Sekretionsstimulierung deutlich zunahm, blieb die Lipaseaktivität im Blutserum in Höhe der Ausgangskonzentration. Nach Stimulierung vervierfachte sich die Aktivität im Duodenalsaft beim Versuch Nr. 26, im Blutserum verharrte die Lipasekonzentration praktisch auf dem Ausgangswert von 100 %. Es waren lediglich Abweichungen von + 18 %, bzw. - 21 % festzustellen.

3) Lipase und Pancreozymin

Die Stimulierung des Pancreas durch Pancreozymin¹ und die Probenentnahme erfolgten in der gleichen Weise wie bei der Pancreasstimulierung mit Sekretin.

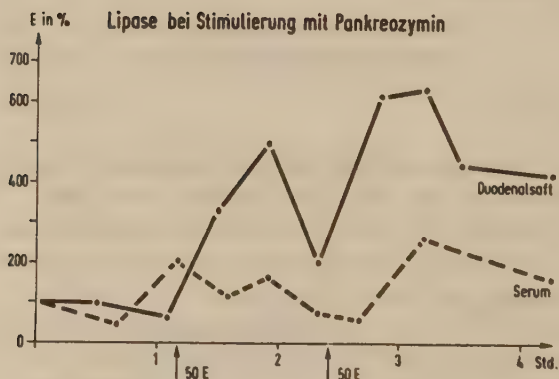


Abb. 4 : Lipasekonzentration im Duodenalsaft und Blutserum nach Pancreasstimulation mit 50 Einheiten Pankreozymin beim Versuch Nr. 27

a) Duodenalsaft

Nach Stimulierung durch 50 Einheiten Pankreozymin ergab sich eine starke Konzentrationszunahme der Lipase.

¹ Boots Pure Drug Company, Limited, Nottingham, England

Ein Beispiel dafür ist der Versuch Nr. 27 (Abb. 4), bei dem die Lipaseaktivität im Augenblick der maximalen Stimulierung nach 45 Minuten um 395 % über dem Ausgangswert lag.

Stimulierten wir das Pancreas zum zweitenmal erneut mit 50 Einheiten Pancreozymin, so stieg die Lipasekonzentration wiederum an. Diese Steigerung betrug beim Versuch Nr. 27 434 % gegenüber der Lipaseaktivität vor der Stimulierung und 531 %, wenn man den Wert zu Anfang des Versuches mit dem Maximalwert nach der zweiten Stimulierung vergleicht. Bei der zweiten Stimulierung erreichte die Lipasekonzentration nach 47 Minuten den höchsten Wert.

b) Blutserum

Ebenso wie nach der Pancreasstimulierung durch Sekretin zeigte sich auch nach der Sekretionssteigerung durch 50 Einheiten Pancreozymin keine Zunahme der Lipaseaktivität im Blutserum.

Während die Aktivität im Duodenalsaft beim Versuch Nr. 27 (Abb. 4) nach der ersten Stimulierung um 395 % anstieg, lag die Konzentration im Blutserum zum Zeitpunkt der stärksten Stimulation mit 162 % um 42 % unter dem vor der Stimulierung gemessenen Wert von 204 %.

Nach der zweiten Sekretionsstimulierung erreichte die Lipasekonzentration im Blutserum einen Maximalwert von 260 %. Das bedeutete eine Zunahme von 56 % gegenüber der vor der ersten Stimulierung gemessenen Aktivität.

4) Lipase und Trasylol

Die Pancreasstimulierung mit Sekretin und die Probenentnahme erfolgten in der gleichen Art und Weise wie auf Seite 10 beschrieben. Trasylol¹ wurde in den arteriellen Zufluß gespritzt.

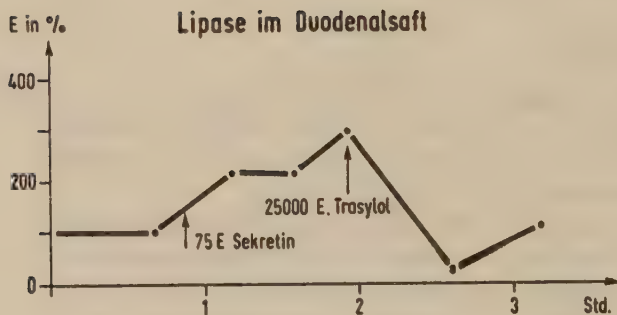


Abb. 5 : Einfluß von Trasylol¹ auf die Lipaseaktivität im Duodenalsaft bei stimuliertem Pancreas während des Versuches Nr. 29

a) Duodenalsaft

Der Zusatz von Trasylol bewirkte eine starke Abnahme der Lipasekonzentration im Duodenalsaft, obwohl vorher die Lipaseaktivität nach Pancreasstimulierung durch Sekretin deutlich angestiegen war.

¹ Firma Bayer, Leverkusen

Im Versuch Nr. 29 stieg die Lipaseaktivität nach Stimulierung durch 75 Einheiten Sekretin innerhalb von 57 Minuten um 190 %. Nach Trasylol - Applikation sank die Lipaseaktivität, wobei nach 40 Minuten die Konzentration trotz Stimulierung mit 24 % deutlich unter der Ausgangskonzentration von 100 % lag. Im ganzen ergab sich eine Abnahme der Lipaseaktivität von 266 %, wenn man die Aktivität vor und nach dem Zusatz von Trasylol verglich. Danach begann die Lipasekonzentration wieder zu steigen, und sie erreichte 1 Stunde nach Trasylolgabe mit 105 % den Ausgangswert.

b) Blutserum

Im Blutserum zeigten sich trotz Stimulierung und Trasylol - Zusatz keine deutlichen Veränderungen der Lipasekonzentration.

Die höchste Konzentration wurde beim Versuch Nr. 29 bereits vor der Stimulierung erreicht.

Nach Trasylolinjektion zeigte sich keine Abnahme der Lipaseaktivität.

II. Mittelwertkurven

1) Lipase im Blutserum

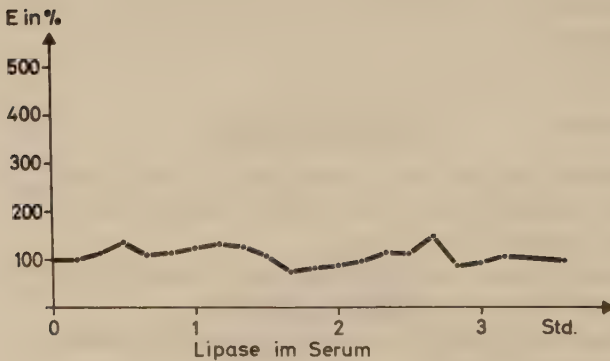


Abb. 6 : Lipaseaktivität im Blutserum bei nicht stimuliertem Pankreas

Bei den für die Mittelwertbildung berücksichtigten Ex - Vivo Pankreasperfusionen ergaben sich bei einer Durchströmungsdauer von 3 Stunden, 35 Minuten mit + 49 % und - 25 % keine wesentlichen Abweichungen von der zu Anfang des Versuches gemessenen Konzentration, die gleich 100 % gesetzt wurde.

2) Lipase und Sekretin

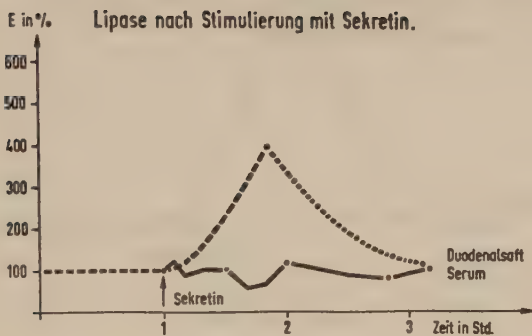


Abb. 7 : Lipasekonzentration im Duodenalsaft und Blutserum nach Pancreasstimulation durch Sekretin

a) Duodenalsaft

Mit 398 % erreichte die Lipaseaktivität im Duodenalsaft 51 Minuten nach der Injektion von 50 Einheiten Sekretin den höchsten Wert. Danach erfolgte ein schneller Rückgang, wobei nach 30 Minuten eine Konzentration von 215 % gemessen

wurde. Unter asymptotischem Kurvenverlauf näherte sich die Lipaseaktivität dann dem Ausgangswert.

b) Blutserum

Mit + 20 % und - 17 % fanden sich nach Sekretionsstimulierung nur geringe Schwankungen der Lipaseaktivität im Serum. Daraus kann man ablesen, daß das Gefäßsystem von den Vorgängen im exkretionischen Teil des Pancreas unbeeinflusst blieb.

3) Lipase und Pancreozymin

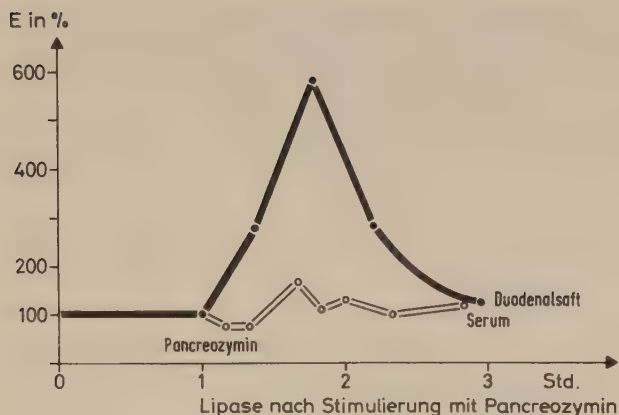


Abb. 8 : Lipaseaktivität im Duodenalsaft und Blutserum nach Pancreasstimulierung durch Pancreozymin

a) Duodenalsaft

Die Sekretionsstimulierung durch 50 Einheiten Pancreozymin bewirkte einen markanten Anstieg der Lipase-Konzentration. Als Maximalwert ergab sich nach 46 Minuten eine Konzentration von 582 %. Innerhalb von 25 Minuten fiel die Aktivität auf

290 % und ging dann langsam auf die Ausgangskonzentration zurück.

b) Blutserum

Die Lipasekonzentration im Serum zeigte mit Veränderungen von + 65 % und - 25 % keine Begleitreaktion zu dem Konzentrationsanstieg im Duodenalsaft. Diese Werte lassen eine intakte Trennung von exkretorischem Drüsenanteil und Gefäßsystem erkennen.

C. DISKUSSION

1) Perfusion des isolierten Pancreas und Verhalten der Lipasekonzentration während der Perfusion

Das bei den Versuchen verwendete Perfusionsgerät bewährte sich bereits mehrfach bei der Durchströmung von Organen wie Niere, Lunge und Leber (24). Wir bevorzugten die pulsatorische Perfusion, weil sie sich gegenüber der kontinuierlichen als physiologischer und effektiver herausgestellt hat. Als Perfusat diente eine Mischung aus heparinisiertem autologen Frischblut und Plasmaexpander im Verhältnis 1 : 2. Auch BELZER et al. (4) verdünnten das Blut in dieser Relation. Während aber bei BELZER die Organkonservierung als Ziel dominierte, stand bei uns der Gedanke an die Funktionserhaltung im Vordergrund. Um die physiologischen Verhältnisse weitgehend zu imitieren, wurde auch auf die von anderen Autoren (24; 4) empfohlene Hypothermie verzichtet, da nach KEMENY (26) nach Senkung der Körpertemperatur die Enzymsekretion abnimmt. Zur Aufrechterhaltung der Organfunktion waren folgende Maßnahmen notwendig :

- 1) O_2 - und Energieversorgung, CO_2 - Entfernung
- 2) Abtransport von Abfallprodukten des Stoffwechsels und Verhinderung der Entstehung von Mikrothromben.

Nur durch eine ausreichende Blutversorgung des perfundierten Organs konnte die notwendige Energie für die Aufrechterhaltung der Pankreasfunktion bereitgestellt werden. Zur Verhinderung der intravasalen Thrombenbildung und damit des Ausschlusses großer Parenchymbezirke von der Blutversorgung diente die gewissenhafte Durchspülung des Pankreas mit Macrodex¹ nach Unterbindung der Arteria pancreatico - duodenalis. Großen pH - Schwankungen wurde durch Pufferung des Perfusats vorgebeugt. Die Gefahrenmomente von pH - Veränderungen sind in folgendem zu sehen :

- 1) Änderung des physiologischen Milieus
- 2) Denaturierung der löslichen Lipoproteide mit Lipoidaggregation und Gefäßverschluß (4).

Aufgrund der sorgfältigen und vorsichtigen Pancreatektomie und der kurzen Ischämiezeit entsprachen die zu Beginn der Versuche gemessenen Werte für die Lipaseaktivität im Serum den intravitalen Verhältnissen. Diese Ausgangswerte wurden in den Versuchsprotokollen gleich 100 % gesetzt. Nachfolgende Konzentrationsunterschiede waren auf die während der Perfusion stattfindenden Veränderungen zurückzuführen.

Nach WEBER und WEGMANN (45; 46) stellt die Lipasebestimmung im Serum einen sehr empfindlichen Indikator für Pankreasaffektionen dar. Die gleichbleibende Lipasekonzentration im Blutserum, welche während der erfolgreichen Versuche nur geringen Schwankungen unterworfen war, zeigte, daß eine Pankreasperfusion mit Funktionserhalt durch das von HUSEMANN (24) konzipierte

¹ Macrodex - Firma Knoll, Ludwigshafen

Gerät für längere Zeit möglich ist. Die Fehlermöglichkeit, auf die PAPAGONI (31) bei seinen Untersuchungen an Patienten stieß, entfiel bei unseren Versuchen, da eine fortgeschrittene Zerstörung des Pancreas optisch ausgeschlossen werden konnte. Bei vorgeschädigtem Organ ist nämlich nach PAPAGONI nicht mehr genug funktionstüchtiges Parenchym vorhanden, um einen Enzymanstieg im Serum bewirken zu können.

Die mißlungenen Versuche müssen auf eine Thrombosierung kleinerer und größerer Gefäße, welche durch die Leerspülung nicht mehr beseitigt werden konnte, mit nachfolgender Hypoxydase und Autolyse des ischämischen Parenchymbezirks zurückgeführt werden. Als Ursache für den Enzymübertritt ins Serum sehen BERENS et al. (5) und BURTON et al. (11) eine Obstruktion des Pancreasgangssystems an. GOEBELL et al. (16) betonen die Änderung der Zellpermeabilität der Acinuszellen und der Zellen des Gangsystems. PAPP et al. (32) unterstreichen die Bedeutung der Lymphbahnen als Transportstraßen für die Pancreasenzyme ins Blut.

2) Das stimulierte Pancreas

Die von uns zur Stimulierung der Pancreassekretion verwandten Gewebeshormone, Sekretin und Pancreozymin, wurden bereits von HENRIKSEN (19) und AUNE, SEMB (1) bei ähnlichen Experimenten benutzt. KUKLA et al. (27) wiesen bei ihren Untersuchungen den direkten Angriffspunkt des Pancreozymin an den Pancreasdrüsenzellen nach. Da aber auch Sekretin ebenso wie Pancreozymin die Enzymsekretion des Pancreas nach WORMSLEY (47) steigern kann, liegt die Annahme der direkten Einwirkung von Sekretin auf die exkretorischen Pancreaszellen nahe.

Beim Versuch Nr. 26 fällt nach der ersten Stimulierung mit Sekretin der in Relation zur Mittelwertkurve starke Anstieg der Lipasekonzentration im Duodenalsaft auf (Versuch Nr. 26 - Abb. 3 - : 531 %, Mittelwertkurve - Abb. 7 - : 398 %). Dieser Unterschied ist nach HENRIKSEN (20) dadurch zu erklären, daß der durch dieselbe Hormonmenge gesetzte Sekretionsreiz von Hund zu Hund stark variiert. Nach der zweiten Stimulierung zeigte sich eine geringere Konzentrationszunahme (1. Stimulation = 531 %, 2. Stimulation = 381 %). Diese Differenz wurde dadurch bewirkt, daß sich beim ersten Male Enzymsekretion und Wash - out - Effekt (HENRIKSEN (20)) überlagerten, während im zweiten Falle der Wash - out - Effekt entfiel. Außerdem fehlte es an Sekretionsenergie, da gegen Ende des Versuches das Blut mit Macrodex verdünnt wurde.

Vergleicht man beim Versuch Nr. 27 (Abb. 4) die Konzentrationsmaxima, so fällt ein Unterschied von 136 % auf (1. Stimulation = 495 %; 2. Stimulation = 631 %). Der Grund für diese Differenz liegt darin,

daß das Pancreas durch die erste Pancreozyminappli-
kation von 50 Einheiten nicht maximal aktiviert
wurde. Dieses Maximum erreichten wir erst, als das
Pancreas bei abklingendem ersten Sekretionsreiz er-
neut mit 50 Einheiten Pancreozymin stimuliert wurde.

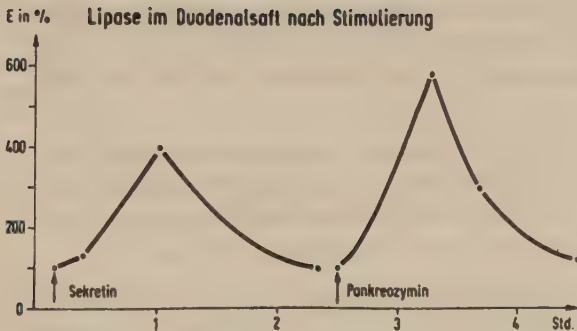


Abb. 9 : Lipaseaktivität im Duodenalsaft nach
Pancreasstimulierung durch Sekretin,
bzw. Pancreozymin

Hinsichtlich der zeitlichen Koordinaten (Beginn,
Erreichen des Maximums und Dauer) der Konzentrations-
steigerung der Lipase im Duodenalsaft ergaben sich bei
den Mittelwertkurven nach der Stimulierung mit Sekre-
tin, bzw. Pancreozymin keine wesentlichen Unterschiede.

- Stark differierte das Ausmaß der Sekretionssteigerung (nach Sekretin = 398 %; nach Pancreozymin = 582 %). Dieser Unterschied liefert einen Beweis für den starken Sekretionsreiz, der durch Pancreozymin gesetzt wurde. Da die Flüssigkeitsekretion des isolierten Pancreas nach RIDDENSTAP (37) fast maximal ist, scheint beim isoliert-perfundierten Pancreas die enzymsezernierende Komponente der Sekretinwirkung in den Vordergrund zu treten. Diesem Effekt muß wahrscheinlich die Steigerung der Lipasekonzentration im Duodenalsaft nach Sekretin zugeschrieben werden.

Regt man die Pancreassekretion durch Stimulation an, so ergibt sich nach POPPER und NECHELES (35) folgende Alternative für das Verhalten der Enzyme im Serum :

- 1) Über eine Sekretionssteigerung kommt es zu einem Anstieg der Pancreasenzyme im Serum. Eine Pancreasinsuffizienz erkennt man an einem fehlenden Anstieg.
- 2) Die Enzyme im Serum bleiben trotz Sekretionssteigerung normal. Ein Anstieg ist als pathologisch zu werten.

Bei den folgenden Untersuchungen von MYHRRE et al. (30) und MIECZYSLAW et al. (29) stellte sich heraus, daß der zweite Gedanke der richtige war. Auch in den Proben, die BURTON et al. (11) regelmäßig bis zu 24 Stunden nach einer kombinierten Sekretin - Pancreozymin - Stimulierung bei Versuchspersonen abnahmen, konnten sie keine erhöhten Serumspiegel der Pancreasenzyme Lipase und Amylase feststellen. Diese Ergebnisse wurden durch GOEBELL et al. (16) bestätigt.

Auch unsere Versuche zeigten, daß die Sekretionssteigerung durch Sekretin oder Pancreozymin mit keinem Konzentrationsanstieg des von uns untersuchten Pancreasenzyms, der Lipase, im Serum einherging.

3) Verhalten der Lipaseaktivität nach

Trasylolinjektion

Die Wirkung von Trasylol auf die Pancreasexkretion wird unterschiedlich beurteilt. SCHULTIS und RICK (40) fanden beim Menschen eine deutliche Hemmung der Sekretion nach Trasylol, die so stark war, daß der Sekretfluß trotz Stimulation mit Sekretin fast völlig zum Erliegen kam. Nach GÜLZOW et al. (18) ergaben sich bei Versuchspersonen, deren Pancreas durch Sekretin und Mecholyl stimuliert wurde, hinsichtlich der Exkretion von Pancreassaft und Enzymen keine Unterschiede, egal ob Trasylol appliziert wurde oder nicht. Diese verschiedenen Ergebnisse sind wahrscheinlich dosisabhängig, denn SCHULTIS injizierte auf einmal 100 000 K.J.E. Trasylol i. v., während GÜLZOW 10 000 K.J.E. im Verlauf von 90 Minuten infundierte. Bei unserer Untersuchung, die in ihrer Dosierung dem Vorgehen SCHULTIS ähnelte (einmalige Injektion 25 000 K.J.E. Trasylol bei einem Pancreasgewicht von 200 g), zeigte sich ein sofortiger, signifikanter Abfall der Lipasekonzentration im Duodenalsaft. Nach 40 Minuten hatte die Lipaseaktivität den niedrigsten Wert erreicht. Sie begann dann wieder anzusteigen und erreichte 60 Minuten nach der Trasylolapplikation den vor der Stimulation gemessenen Ausgangswert. KALLER (25) untersuchte die Wirkungsdauer von Trasylol bei Mäusen. Er fand, daß nach intravenöser Injektion von 100 000 K.J.E. / kg Körpergewicht ein Trasylolspiegel im Blut für 1 Stunde nachweisbar war.

Nach TRAUTSCHOLD und WERLE (43) fällt die Aktivität von intravenös verabreichtem Trasylol beim Hund innerhalb 1 Stunde auf ca. 25 % ab. Dem entsprechen bei einer Anfangsdosis von 100 000 K.J.E. nach 1 Stunde 25 000 K.J.E. / kg Körpergewicht. Bei dieser Konzentration besteht nach SCHÖNBACH et. al. (39) beim Kaninchen kein signifikanter Unterschied in bezug auf die Lipase gegenüber der Normalsekretion.

Die Lipaseaktivität im Blutserum blieb von der Trasylolgabe unbeeinflusst. Den von HOFERICHTER et al. (22) gefundenen Abfall der Lipaseaktivität im Blutserum von Hunden konnten wir nicht bestätigen. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich darin zu sehen, daß HOFERICHTER diesen Abfall erst nach siebentägiger Trasylolbehandlung fand, während unsere letzte Probe 60 Minuten nach Trasylol-Injektion entnommen wurde.

Z U S A M M E N F A S S U N G

- 1) Eine Perfusion des isolierten Pancreas von Hunden ist möglich.
- 2) Im Serum blieb die Lipaseaktivität während der Perfusion in Höhe des Ausgangswertes.
- 3) Bei Stimulation mit Secretin ergab sich eine Zunahme der Lipaseaktivität von 298 %.
- 4) Trotz Sekretinstimulierung änderte sich die Lipasekonzentration im Serum nicht.
- 5) Nach Sekretinstimulierung durch Pancreozymin erfolgte ein Anstieg der Lipasekonzentration von 482 %.
- 6) Die Lipaseaktivität im Serum zeigte trotz Pancreozymin nur geringfügige Veränderungen.
- 7) Pancreozymin regte die Lipasesekretion stärker an als Secretin.
- 8) Beim perfundierten Pancreas hemmte eine einmalige Trasylolinjektion von 25 000 K.J.E. deutlich die Exkretion.
- 9) Bei kurzfristiger Überwachung konnten wir nach Trasylolinjektion keine Abnahme der Lipaseaktivität im Blutserum erkennen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) AUNE, S. The effect of secretin and pancreozymin
SEMB, L.S. on pancreatic blood flow in the consci-
 ons and anesthetized dog
 Acta. physiol. scand. 76:406, Aug. 69
- 2) BARON, J.H. Stimulating pancreatic secretion
GUTIERREZ, L.V. Lancet 1:576, March 69
- 3) BELZER, F.O. Etiology of rising perfusion pressure
ASHBY, B.S. in isolated organ perfusion
HUANG, J.S. Annals of Surg. 168, 382, Sept. 68
DUNPHY, J.E.
- 4) BELZER, F.O. Isolated perfusion of whole organs
ASHBY, B.S. Organ perfusion and preservation
MAY, R.E. J.C. Norman
DUNPHY, J.E. Appleton-Century-Crofts,
 Division of Meredith Corporation,
 New York, 1968
- 5) BERENS, J.H. Ductal changes in chronic pancreatitis
BAGGENSTOSS, A.H. Arch. Surg. 68:723, 1954
GRAY, H.K.
- 6) BERGMANN, J.J. Ex-vivo pancreas perfusion
TEXEIRA, E.D. Organ perfusion and preservation
CONN, J. J.C. Norman
HAID, S. Appleton-Century-Crofts,
 Division of Meredith Corporation,
 New York, 1968

- 7) BEUCHELT, H. Trasylol, ein Proteinasen-Inhibitor
in Experiment und klinischer Anwendung
Med. u. Chem. 7:763, 1963
- 8) BROWN, J.C. Potentiation of secretin stimulation
HARPER, A.A. of the pancreas
SRATCHERD, T. Jour. Physiol (London) 190:519,
Jun. 1967
- 9) BROWN, J.C. Effect on fundic pouch motor activity
PARKES, C.O. of stimulatory and inhibitory fractions
separated from pancreozymin
Gastroenterology 53:731, Nov. 67
- 10) BURTON, P. A test of pancreatic function in man
EVANS, D.G. based on the analysis of duodenal con-
HARPER, A.A. tents after administration of secretin
HOWAT, H.T. and pancreozymin
OLEESKY, S. Gut 1, 111, 1960
SCOTT, J.E.
VARLEY, H.
- 11) BURTON, P. Serum amylase and serum lipase levels
HAMMOND, E.M. in man after administration of secretin
HARPER, A.A. and pancreozymin
HOWAT, H.T. Gut 1, 125, 1960
SCOTT, J.E.
VARLEY, H.
- 12) DORIGOTTI, L. Comparative effects of caerulein, pan-
GLÄSSER, A.H. creozymin and secretin on pancreatic
blood flow Experientia 24:806, Aug. 1968

- 20) HENRIKSEN, F.W. The effect of synthetic secretin on the external pancreatic secretion in dogs
Acta. physiol. scand, 72, 433, 1968
- 21) HENRIKSEN, F.W. The mutual influence of gastrin and secretin on the external pancreatic secretion in dogs
WORNING, H.
Acta. physiol. scand. 76, 67, 1969
- 22) HOFERICHTER, J. Protective effects of proteinase inhibitors in acute necrotizing pancreatitis
NEMIR, P.J.
DRABKIN, DL.
Surg. Forum 13, 309, 1962
- 23) HONG, S.S. Relationship between duodenal pH and pancreatic secretion in dogs and pigs
NAKAMURA, M.
MAGEE, D.F.
Annals of Surgery 166, 778, Nov. 67
- 24) HUSEMANN, B. Über ein Gerät zur Perfusion von Kadavernieren
Urologe 3:113, 1969
- 25) KALLER, H. Tierexperimentelle Untersuchungen über Wirkungsdauer und Elimination von Trasylol
Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 246:92, 1962
- 26) KEMENY, T. Hypothermie und Pancreasfunktion
ZSINKA, J.A.
FAUR, N.
VEGHELYI, P.
Dtsch. Zeitschr. für Verdauung- und Stoffwechselkrankheiten 25, 182, Okt. 65

- 34) PAQUET, K.J. Experimenteller Beitrag zur Frage der
DIETMANN, K. kontinuierlichen und pulsatorischen
KREUTZBERG, B. Perfusion
DOHMEN, M. Langenbeck Arch. klin. Chir. 304:735,
BERNHARD, A. 1963
- 35) POPPER, H.L. A new test for pancreatic function :
NECHELES, H.A. experimental observations
Gastroenterology 1:490, 1943
- 36) RICK, W. Zur Pathologie der Enzymsekretion
des Pancreas
Acta gastro-ent. belg. 28:389, 1965
- 37) RIDDENSTAP, A.S. Action of secretin on exocrine
pancreatic secretion in vitro
Pflueger Arch. 311:205, 1969
- 38) SCHÖN, H. Über die Untersuchung der exkretori-
RÄSSLER, B. schen Pancreasfunktion; Methoden zur
HENNIG, N. Aktivitätsbestimmung von Trypsin,
Chymotrypsin, Carboxypeptidase, Li-
pase und Diastase
Klin. Wschr. 39:217, März 1961
- 39) SCHÖNBACH, G. Die Wirkung des Trasylol auf die
SAILER, F.X. Pancreassekretion
STAMM, D. Klin. Wschr. 44:652, Jun. 66
KÜMMEL, G.
MÖLLER, H.-D.
- 40) SCHULTIS, KL. Zur Beeinflussung der Pancreasfunk-
RICK, W. tion beim Menschen durch Proteinase-
inhibitoren
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 70:824,
1964

- 41) STROCK, P.E.
MAJNO, G.
DIETHELM, A.G.
Protection of vascular patency of
the ischemic dog limb by various
perfusate solutions
Organ perfusion and preservation,
J.C. Norman
Appleton-Century-Crofts
Division of Meredith Corporation,
New York, 1968
- 42) THORN, W.
MÜLDENER, B.
ROTHER, H.
Sekretin und Cholecystokinin - Pan-
creozymin nach intravenöser und
intratestinaler Injektion am Ka-
ninchen geprüft
Arzneimittelforschung 18:456,
Apr. 68
- 43) TRAUTSCHOLD, J.
WERLE, E.
ZICKGRAF-RÜDEL, G.
Über den Kallikrein - Trypsin -
Inhibitor
Arzneimittelforschung 16:1507,
Nov. 66
- 44) VAGNE, M.
GROSSMANN, M.I.
Comparison of intravenous and sub-
cutaneous secretin in dogs
Gastroenterology 54:907, May 68
- 45) WEBER, H.
Mikromethode zur Bestimmung der
Pancreaslipase im Serum
Dtsch. med. Wschr. 90:1170, 1965
- 46) WEBER, H.
WEGMANN, TH.
Der Nachweis von Pankreatopathien
durch Bestimmung der Serumlipase
mit Hilfe einer neuen Mikromethode
Dtsch. med. Wschr. 90, 1203, 1965

- 47) WORMSLEY, K.G. The action of secretin on the secretion of enzymes by the human pancreas
Scand. J. Gastroent. 3:183, 1968
- 48) WORMSLEY, K.G. A comparison of the response to secretin, pancreozymin and a combination of these hormones, in man
Scand. J. Gastroent. 4:411, 1969
- 49) YOUNG, J.D. Secretin and pancreozymin
LAZARUS, L. cholecystokinin after glucose
CRISHOLM, D.J. Lancet 2:914, Oct. 68

L E B E N S L A U F

=====

Name	Johannes Christian F u e s t
Geburtstag und -ort	29.12.1946 in Castrop-Rauxel
Wohnung	4620 Castrop-Rauxel, Engelsburgstr. 12
Eltern	Sparkassenamtmann Heinrich Fuest und Elisabeth Fuest, geborene Bökamp
Ausbildung	1953 - 1957 Volksschule Castrop- Rauxel, Stadtteil Ober- castrop 1957 - 1966 Adalbert-Stifter-Gymna- sium (Neusprachliches und mathematisch-natur- wissenschaftliches Gym- nasium für Jungen in Castrop-Rauxel) Abitur: Ostern 1966
Studium	Sommersemester 1966 und Winterse- mester 1966/67 Studium der Chemie an der Universität Münster Vom Sommersemester 1967 an Studium der Humanmedizin. Vom Sommersemester 1967 bis zum Wintersemester 1969/70 in Münster Naturwissenschaftliche Vorprüfung - März 1968 Ärztliche Vorprüfung - September 1969 Sommersemester 1970 und Wintersemester 1970/71 Studium an der Universität Erlangen - Nürnberg Seit Sommersemester 1971 Studium am Klinikum Essen der Ruhruniversität Bochum Nach dem Sommersemester 1972 beab- sichtige ich, das medizinische Staats- examen abzulegen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990